

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de Enero de 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/00652 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 453/02, A61K 31/439

(21) Número de la solicitud internacional: **PCT/ES01/00252**

(22) Fecha de presentación internacional:
25 de Junio de 2001 (25.06.2001)

(25) Idioma de presentación: **español**

(26) Idioma de publicación: **español**

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200001661 27 de Junio de 2000 (27.06.2000) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. [ES/ES]; Calle Gall, 30-36, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **FARRERONS GALLEMI, Carles [ES/ES]; Via Europa, 169,**

E-08034 Mataró (ES). CATENA RUIZ, Juan Lorenzo [ES/ES]; Calle Barcelona, 91, E-08018 L'Hospitalet de Llobregat (ES). FERNANDEZ SERRAT, Anna [ES/ES]; Rambla del Celler, 121, E-08190 Sant Cugat del Vallès (ES). MIQUEL BONO, Ignacio José [ES/ES]; Calle Buenos Aires, 12-14, E-08902 L'Hospitalet de Llobregat (ES). BALSA LOPEZ, Dolores [ES/ES]; Calle General Weyler, 93, E-08912 Badalona (ES). BONILLA NAVARRO, José Ignacio [ES/ES]; Calle Constitución, 76, E-28814 Daganzo de Arriba (ES). LAGUNAS ARNAL, Carmen [ES/ES]; Paseo Llopis, 1-3, E-08903 L'Hospitalet de Llobregat (ES). SALCEDO ROCA, Carolina [ES/ES]; Avinguda Mare de Déu de Lourdes, 79, E-08757 Cornellà (ES). FERNANDEZ GARCIA, Andrés [ES/ES]; Calle Josep Iria, 6, E-08034 Barcelona (ES).

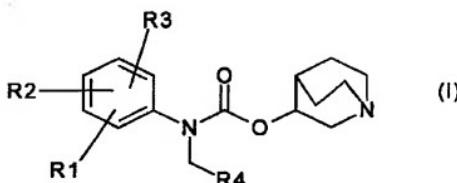
(74) Mandataria: **FERREGUELA COLON, Eduardo; Calle Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).**

(81) Estados designados (nacional): **AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CZ, CA, CH, CN, CO, CR,**

{Continúa en la página siguiente}

(54) Title: CARBAMATES DERIVED FROM ARYLALKYLAMINES

(54) Título: CARBAMATOS DERIVADOS DE ARILALQUILAMINAS



amine of the quinuclidine ring can also be forming quaternary ammonium salts or in an oxidized state (*N*-oxide). Carbamates (I) are antagonists of the *M*₃ muscarinic receptor, and selectively, the *M*₂ receptor. Hence, they can be used in the treatment of urinary incontinence (particularly due to bladder instability), irritable bowel syndrome, diseases of the respiratory tract (particularly chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma, emphysema and rhinitis) and in ophthalmologic operations.

(S7) Resumen: Carbamatos de estructura general (I), donde: R1, R2 y R3 son H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-alquilito, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxiilo sustituido por uno o varios radicales F o OH; R4 es un radical cicloalquílico o artílico (heteroartílico o no), con o sin sustitución. La amina del anillo de quinuclidina puede estar además bien formando sales de amonio cuaternario, bien en un estado oxidado (*N*-óxido). Los carbamatos (I) son antagonistas del receptor muscarínico tipo M₂, de manera selectiva frente al receptor M₃, por lo que pueden ser utilizados para el tratamiento de la incontinencia urinaria (en particular la debida a inestabilidad vesical), para el tratamiento de síndrome del intestino irritable, y para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias (en particular la enfermedad pulmonar obstrutiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis), así como para intervenciones oftalmológicas.

WO 02/00652 A1



CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

- (84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJK, TM),
patente europea (AT, BR, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

GB, GR, IR, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), patente OAPI
(BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

CARBAMATOS DERIVADOS DE ARILALQUILAMINAS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tipo *N*-fenil-*N*-alquil carbamato de quinuclidilo que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, así como a su preparación y a su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio, el aparato digestivo y el sistema urinario.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10

Se sabe que los compuestos que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos tienen efectos broncodilatadores, disminuyen la secreción gástrica y la motilidad gastrointestinal, producen sequedad de boca, midriasis, taquicardia y también reducen las contracciones de la vejiga urinaria.

Entre 1983 y 1993 se produjeron continuos avances en el conocimiento de la farmacología de los receptores muscarínicos. En este período se clonaron y expresaron un total de cinco genes humanos codificando subtipos de receptores muscarínicos (m_1 , m_2 , m_3 , m_4 y m_5), los cuales coinciden con cinco receptores funcionales (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5), el último de los cuales aún tiene incompleta su caracterización, aunque ya es considerado un receptor funcional según los criterios de la NC-IUPHAR Guidelines (M.P. Caulfield *et al.*; *Pharmacol. Rev.* 1998, 50, 279-290).

25

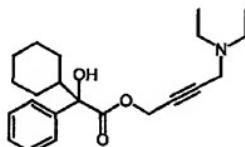
El receptor M_1 es un receptor neuronal postsináptico muy abundante en cerebro y en ganglios parasimpáticos periféricos. En el músculo liso cardíaco existe una población mayoritaria de receptores M_2 . El receptor M_3 es el mayoritario en tejidos glandulares exocrinos como las glándulas salivales. Se han descrito poblaciones de M_4 en la corteza cerebral, en el n úcleo estriado y en algunas localizaciones periféricas en especies concretas. En el músculo liso de tubo digestivo, vejiga y bronquio coexisten receptores M_2 y M_3 . Sin embargo, los datos funcionales comúnmente aceptados indican que el receptor M_3 es el mediador del efecto contráctil del neurotransmisor endógeno en estos últimos tres

- 2 -

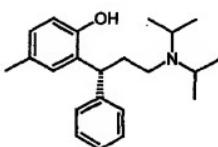
tejidos. Así pues, resulta interesante obtener compuestos antagonistas selectivos del receptor M_3 para evitar los efectos adversos debidos al antagonismo sobre otros receptores muscarinicos. Entre los productos comercializados actualmente se encuentran la oxibutinina (Nippon 5 Shinyaku) y la tolterodina (Pharmacia), ambos sin gran selectividad entre los receptores M_2 y M_3 . Sin embargo el darifenacino (Pfizer) y el YM-905 (Yamanouchi) son dos compuestos con actividad antagonista M_3 que no muestran una afinidad significativa por el receptor M_2 y que están siendo desarrollados con vistas a su comercialización.

10

15



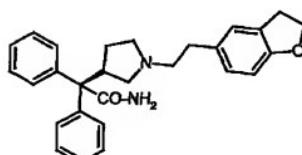
Oxibutinina



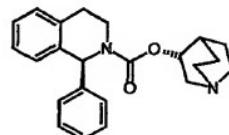
Tolterodina

20

25



Darifenacino



YM-905

Entre las solicitudes de patente en las que se reivindican compuestos con estructuras carbámicas como antagonistas selectivos del receptor M_3 , se encuentran las siguientes: JP 04/95071-A, WO 95/06635-A, EP 747.355-A y EP 801.067-A. En todas ellas se describen carbamatos distintos a los de la presente invención, y en la última se describen los estructuralmente más próximos a los que aquí se reivindican.

35

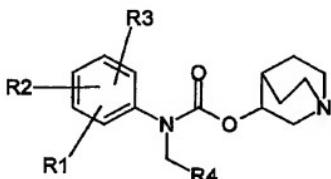
- 3 -

Se comprende, pues, que tiene gran interés el proporcionar nuevos agentes terapéuticos que sean antagonistas selectivos del receptor M₃.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

5

Uno de los aspectos de la presente invención es proporcionar los nuevos carbamatos de estructura general (I)



(I)

10

y sus estereoisómeros, sus mezclas de estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: R1, R2 y R3 son radicales iguales o distintos entre sí, 15 y se seleccionan entre el grupo formado por H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoilamino, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F, (C₁-C₄)-alquilo y (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH; alternativamente, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3 pueden estar unidos formando un birradical 20 seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

En los productos de fórmula (I), R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilio; 25 ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-piridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo; 1-, 2-benzodioxanilo;

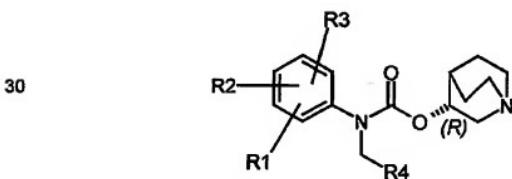
- 4 -

- fenilo y fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamolamino, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxcarbonilo, (C₁-C₄)-alquilitio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o
- 5 OH, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F.

- En una realización particular, R4 es un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en: OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamolamino, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxcarbonilo, (C₁-C₄)-alquilitio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F. En otra realización particular, R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-piridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo; 1-, 2-benzodioxánilo.
- 10
- 15

- El nitrógeno del quinuclidilo puede estar en forma oxidada (*N*-óxido) o en forma de sal de alquilamonio cuaternario farmacéuticamente aceptable,
- 20 donde la cadena alquílica puede ser lineal o ramificada, de entre 1 y 4 átomos de carbono.

- Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) donde el estereocentro en la posición 3 del anillo de quinuclidina es (*R*), teniendo entonces la fórmula:
- 25

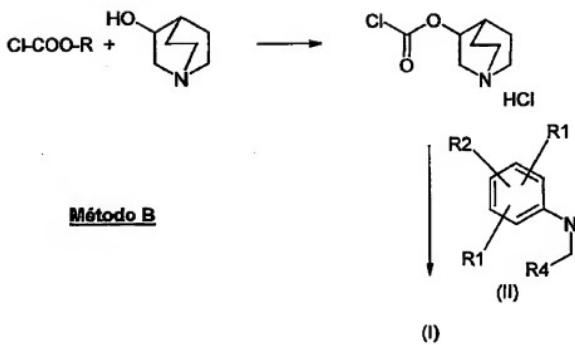
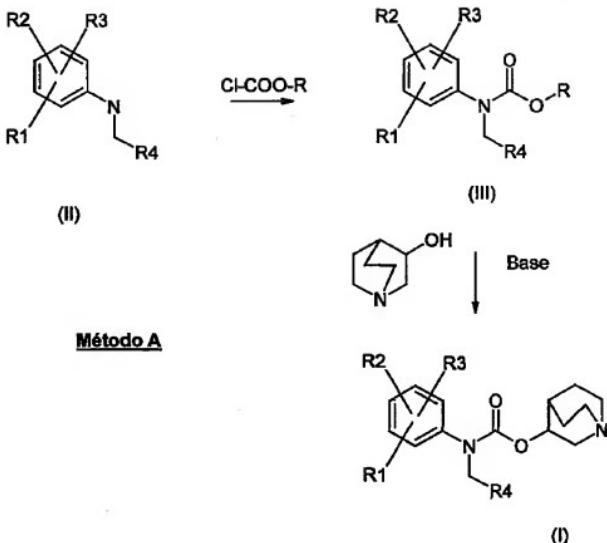


- En los casos en los que los compuestos (I) tienen un átomo de carbono asimétrico, sus mezclas racémicas pueden ser resueltas en sus enantiómeros por métodos convencionales, tales como la separación mediante cromatografía con fase estacionaria quiral o la cristalización fraccionada de sus sales diastereoisómicas, preparables éstas por reacción con ácidos enantioméricamente puros. Asimismo, los compuestos (I) quirales también pueden obtenerse por síntesis enantioselectiva utilizando precursores quirales.
- 5 La presente invención se refiere también a las sales fisiológicamente aceptables de los carbamatos de estructura general (I), en particular a las sales de adición con ácidos minerales tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico; y con ácidos orgánicos tales como ácidos oxálico, succínico, fumárico, tartárico y maleico.
- 10 15 La presente invención se refiere también a los *N*-óxidos de los carbamatos de estructura general (I) y a las sales de (C_1-C_4)-alquilamonio cuaternario de dichos carbamatos con aniones farmacéuticamente aceptables.
- 20 25 Los compuestos de estructura general (I) pueden prepararse por dos métodos generales (A y B) que se representan en el esquema adjunto. Las arilalquilaminas de partida (II), o bien son comerciales, o bien son susceptibles de ser obtenidas por métodos conocidos, tales como la alquilación de anilinas, la aminación reductiva o la reducción de anilladas.
- 30 35 Según el Método A, inicialmente se produce la acilación de la arilalquillamina (II) mediante un cloroformiato (p.ej. de metilo, etilo o 4-nitrofenilo), en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformamida, CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o tolueno) y en un intervalo de temperaturas que abarca desde los 0 °C hasta la temperatura de refluxo del disolvente. En algunos casos conviene llevar a cabo la reacción utilizando el cloroformiato correspondiente como disolvente, o utilizando una base de tipo amina terciaria o carbonato potásico. A continuación se introduce el resto alcoxílico mediante una reacción de transesterificación

entre el carbamato intermedio (III) y el 3-quinuclidol, utilizando una base tal como sodio metal, hidruro sódico o metóxido sódico. La reacción puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas que abarca desde los 20 °C hasta la temperatura de refluxo del disolvente utilizado.

- 5 Según el Método B se hace reaccionar inicialmente el 3-quinuclidol con un cloroformiato (p.ej. de triclorometilo) en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformarnida, CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano) a la temperatura de refluxo del disolvente a fin de obtener el correspondiente clorhidrato del cloroformiato de quinuclidol. A continuación se acila la arilaquilamina (II) mediante el cloroformiato de quinuclidinol. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformarnida, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , 1,2-dicloroetano) a una temperatura entre 20 °C y la temperatura de refluxo del disolvente.
- 10 15 Como se ilustra en los ensayos adjuntos de unión a receptores muscarínicos humanos, los compuestos de la presente Invención son antagonistas del receptor M_3 , y lo son de forma selectiva frente al receptor M_2 , por lo que pueden ser utilizados para el tratamiento de la incontinencia urinaria (en particular la debida a inestabilidad vesical), para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, y para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias (en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis), así como para intervenciones oftálmicas.
- 20 25 Así pues, otro aspecto de la presente Invención es el uso de los carbamatos de estructura general (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento de las siguientes enfermedades: incontinencia urinaria, especialmente cuando la incontinencia urinaria está ocasionada por inestabilidad vesical; síndrome del intestino irritable; enfermedades de las vías respiratorias, especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis. También forma parte de este aspecto de la Invención el uso para la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas.

- 7 -



Ensayo de unión a receptores muscarínicos M₂ y M₃ humanos

Los ensayos siguientes ilustran la actividad antagonista M₃ de los productos de fórmula (I) y su selectividad M₃ vs. M₂. Se presentan los 5 valores obtenidos en los ensayos de afinidad por receptores muscarínicos M₂ y M₃ clonados humanos y se describe la metodología utilizada.

- Para este ensayo se utilizan membranas de células CHO-K1 transfectadas con los receptores M₂ o M₃ de origen humano (Receptor Biology). El procedimiento experimental resumido para los dos receptores es el siguiente. Las membranas (15-20 µg) se incuban con [³H]-NMS (0,3-0,5 nM), durante 60 min a 25 °C, en presencia o ausencia de los antagonistas. La incubación se realiza en microplacas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen total de incubación de 0,2 mL de PBS pH 7,4. 10
La fijación inespecífica se determina en ensayos paralelos en presencia de atropina (5 µM). Las muestras se filtran a través de filtros de fibra de vidrio de tipo GF/C, previamente preincubados con PEI 0,3%. Los filtros se lavan 3-4 veces con Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,9%, pH 7,4 a 4°C, y se secan a 50 °C durante 45 min. La radiactividad retenida en el filtro se 15 cuantifica mediante centelleo líquido.
20

Las curvas de desplazamiento se analizan mediante regresión no lineal (GraphPad Prism), para el cálculo de la constante de inhibición (K_i). La constante de disociación (K_D) de [³H]-NMS para cada receptor, se obtiene 25 a partir de las curvas de saturación realizadas en las mismas condiciones que los experimentos con los antagonistas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla adjunta, expresados como la media de dos experimentos independientes, en donde cada punto de las curvas se ensaya por duplicado. Los valores M₂/M₃ mayores de uno indican 30 actividad antagonista selectiva frente a los M₃.

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos que no deben considerarse limitativos.

EJEMPLOS**Intermedio 1: Clorhidrato del cloroformiato de (R)-3-quinuclidilo**

- A una disolución de 8,7 mL (74,8 mmol) de cloroformiato de triclorometilo
5 en 240 mL de diclorometano se adiciona lentamente, a 0 °C, bajo atmósfera inerte y con constante agitación, una disolución de 4,75 g (37,4 mmol) de (R)-3-quinuclidol en 240 mL de diclorometano. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 24 h y, a continuación, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida.
10 Se obtienen 8,46 g (37,4 mmol) de un sólido blanco que corresponde al producto del título. IR (KBr, cm⁻¹): 3380, 2650-2500, 1776.

Ejemplo 1: Clorhidrato de N-bencil-N-fenilcarbamato de 3-quinuclidilo**15 Método A**

- A una disolución formada por 5,1 g (20 mmol) de *N*-bencil-*N*-fenilcarbamato de etilo (Dannley, L. J. Org. Chem. 1957, 22, 268) y 7,63 g (60 mmol) de 3-quinuclidol en 120 mL de tolueno, se adicionan 800 mg (20 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) y se lleva la mezcla a ebullición durante tres horas, perdiendo durante el cual se va adicionando tolueno para reponer el volumen destilado. El crudo de reacción se deja enfriar, se diluye con tolueno (250 mL), se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhídrido y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se trata a temperatura ambiente con etanol
20 saturado de cloruro de hidrógeno, se elimina el disolvente, y el sólido obtenido se disgrega con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y éter dietílico. Se obtienen 230 mg (0,6 mmol) de un sólido blanco que corresponde al producto del título (p.f.: 54 °C).

30 Método B

- A una suspensión de 750 mg (2,58 mmol) de clorhidrato del cloroformiato de 3-quinuclidilo en 20 mL de 1,2-dicloroetano, se adiciona lentamente una disolución formada por 395 mg (2,15 mmol) de *N*-fenilibencilamina en 5 mL de 1,2-dicloroetano. Acabada la adición se lleva la mezcla a ebullición durante tres horas. El crudo de reacción se deja enfriar y se

- 10 -

elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente cloroformo-metanol (10:1)) rindiendo 720 mg (1,95 mmol) de una espuma higroscópica que corresponde al producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3400-3200, 2700-2300, 1700 cm^{-1} .

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, sD), 7,20-8,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (1H, s), 1,82 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 2: Clorhidrato de *N*-bencil-*N*-fenilcarbamato de (*R*)-3-quinuclidinilo

10

Este compuesto se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 (método A) y partiendo de 390 mg (1,5 mmol) de *N*-bencil-*N*-fenilcarbamato de etilo, 587 mg (4,6 mmol) de (*R*)-3-quinuclidinilo y 61 mg (1,5 mmol) de hidruro sódico. El crudo se

- 15 purifica mediante columna chromatográfica (eluyente cloroformo:metanol 5:1) y el aceite aislado se trata a temperatura ambiente con etanol saturado de cloruro de hidrógeno, se elimina el disolvente, y el sólido obtenido se disgrega con éter dietílico y se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 310 mg (0,8 mmol) de un sólido blanco que corresponde al

- 20 clorhidrato del título. p.f.: 50 °C . $[\alpha]^{25}_{\text{D}}: -26,5$ (c = 1,0, H_2O). IR (KBr, cm^{-1}): 2700-2300, 1700. $^1\text{H-RMN}$ (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, sD), 7,20-8,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,35 (1H, s), 1,99 (2H, m), 1,61 (2H, m).

- 25 Ejemplo 3: Yoduro de (*R*)-3-(*N*-bencil-*N*-fenilcarbamoxiloxy)-1-metilquinuclidinio.

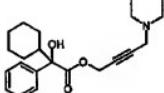
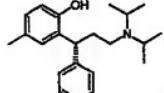
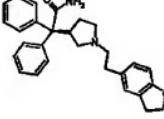
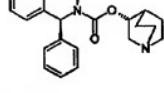
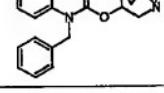
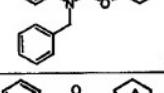
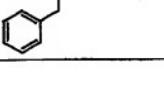
- Una disolución formada por 300 mg (0,89 mmol) de *N*-bencil-*N*-fenilcarbamato de (*R*)-3-quinuclidinilo (ejemplo 2), 60 μL de yoduro de metilo (0,98 mmol) y 9 mL de acetona, se calienta a ebullición 2h. El crudo se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se disgrega con éter dietílico y se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 480 mg (0,89 mmol) de un sólido blanco higroscópico que corresponde al producto del título. IR (film, cm^{-1}): 1690.

35

Ejemplo 4: N-óxido del carbamato de N-fenil-N-bencil-3-quinuclidílo.

- Una suspensión de 300 mg (0,9 mmol) del carbamato de *N*-fenil-*N*-bencil-3-quinuclidílo en 20 mL de diclorometano, y 95 mg (1,1 mmol) de bicarbonato sódico, se enfriá a 0°C, y se añaden a continuación 567 mg (1,1 mmol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (70% pureza). Se deja agitar durante una hora mientras alcanza temperatura ambiente. A continuación se lava la fase orgánica con una solución al 5% de tiosulfato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna chromatográfica utilizando como eluyente cloruro:metanol (5:1). Se obtienen 289 mg (0,82 mmol) de un aceite incoloro que corresponde con el producto de interés. IR (film, cm⁻¹): 1702.
- La siguiente tabla contiene otros ejemplos que se han preparado de manera análoga a los anteriores, comprensible por cualquier experto en la materia. En la columna denominada M₃ de la tabla se indican los valores de actividad antagonista (expresada como constante de afinidad K_i (nM) frente al receptor muscarínico humano M₃). En la columna denominada M₂/M₃ se indica la relación entre las K_i para los receptores M₂ y M₃, siendo un valor superior a 1 indicativo de selectividad hacia el receptor M₃.

- 12 -

Ej.		M3	M2/M3	IR(cm ⁻¹)
OXIBUTININA		1,29	14	-
TOLTERODINA		47,5	1	-
DARIFENACINO		2,23	28	-
YM-905		1,72	24	-
1		0,45	10	1700,0
2		0,31	5	1700,0
3		2,6	7	1690,9

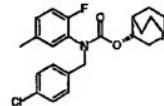
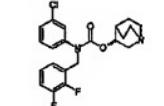
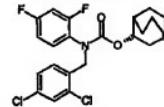
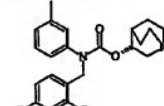
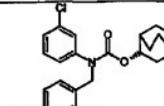
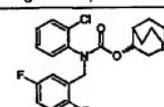
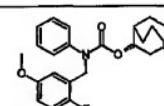
- 13 -

4		-	-	1702,3
5		0,047	47	1706,1
6		0,21	87	1704,1
7		2,05	19	-
8		0,2	11	1712,7
9		19,8	9	1713,6
10		0,14	44	1693,8
11		6,12	11	1697,7

- 14 -

12		30,7	6	1687,9
13		4,31	17	1702,3 2229,8
14		0,31	21	1702,0 3460,5
15		0,53	21	1702,2
16		4,23	13	1712,0
17		0,054	196	1704,1
18		0,92	154	-

- 15 -

19		1,2	23	1707,6
20		0,33	149	1706,1
21		104,5	6	1714,0
22		0,51	21	1700,0
23		0,73	118	1694,1
24		0,48	33	1707,9
25		1,7	19	1693,6

- 16 -

26		0,1	50	1697,8
27		0,37	92	1704,1
28		1,5	36	1693,6
29		1,4	50	1715,3
30		0,09	74	1694,1
31		0,32	52	1698,2
32		3,3	19	-

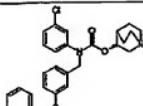
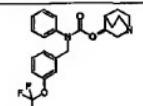
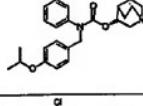
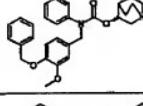
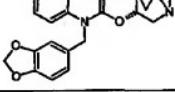
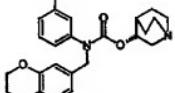
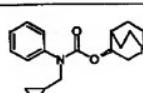
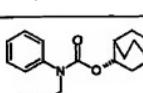
- 17 -

33		0,4	142	1701,3
34		0,3	90	1693,5
35		0,031	839	1698,7
36		0,04	545	1698,0
37		0,06	134	1703,8
38		0,23	40	1702,6
39		0,32	84	1701,8

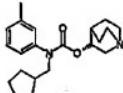
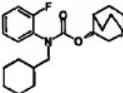
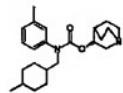
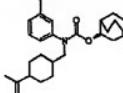
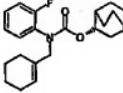
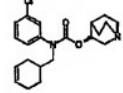
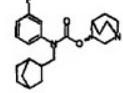
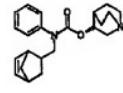
- 18 -

40		0,068	92	1700,3
41		0,11	271	1701,9
42		1,17	38	1697,7 3380,0
43		0,9	31	1698,2 2226,0
44		7,7	6	-
45		0,18	37	1706,2 3000-3400
46		0,15	33	1693,8 3420
47		5,7	33	1692,6 3270,3

- 19 -

48		0,43	24	1704,1
49		10,1	7	1701,5
50		0,84	26	1698,0
51		51,9	3	-
52		1,2	25	1708,4
53		1,25	26	1701,7
54		0,8	32	1696,0
55		0,35	110	1698,6

- 20 -

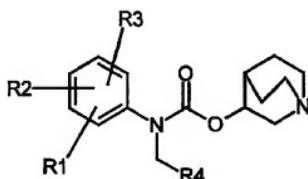
56		0,75	37	1693,6
57		0,025	300	1705,1
58		0,088	93	1704,1
59		0,77	90	-
60		0,02	48	1710,6
61		0,35	74	1704,5
62		0,22	115	1707,6
63		0,06	64	1696,3

- 21 -

64		3,6	30	-
65		14,3	13	1694,0
66		4,7	18	1702,5
67		3,8	19	1698,1
68		9,9	5	1706,9
69		14,1	8	1715,5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

- donde R1, R2 y R3 son radicales iguales o distintos entre sí, unidos al anillo bencénico en cualquiera de sus posiciones posibles y se seleccionan entre el grupo formado por H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-alquilitio, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alcoxiolito sustituido por uno o varios radicales F, carbamoilamino, (C₁-C₄)-alquilo y (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH; alternativamente, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3, están unidos formando un biradical seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;
- y R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; bici clo[2.2.1]heptanilo; 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-piridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo; 1-, 2-benzodioxanilo; fenilo y fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoilamino, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquilitio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH, y (C₁-C₄)-alcoxiolito sustituido por uno o varios radicales F;
- además de sus sales de (C₁-C₄)-alquillammonio farmacéuticamente aceptables sobre el nitrógeno de quinuclidina y sus N-óxidos sobre el

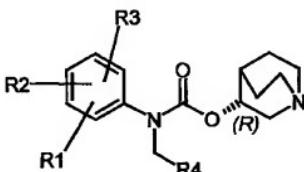
- 23 -

nitrógeno de quinuclidina; así como sus estereoisómeros, sus mezclas de estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R4 es un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en: OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamolamino, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxcarbonilo, (C₁-C₄)-alquilitio, (C₁-C₄)-alquillo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 1, donde R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo;
- 15 15 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-piridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo, y 1-, 2-benzodioxanilo.
- 20 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el nitrógeno de la amina presente en el anillo de quinuclidina se encuentra formando sales de (C₁-C₄)-alquilamonio farmacéuticamente aceptables.
- 25 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el nitrógeno de la amina presente en el anillo de quinuclidina se encuentra en forma de N-óxido.
- 30 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el estereocentro en la posición 3 del anillo de quinuclidina es (*R*), teniendo la fórmula:

30

35



- 24 -

7. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria.
- 5 8. Uso según la reivindicación 7, donde la incontinencia urinaria está ocasionada por inestabilidad vesical.
9. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable.
- 10 10. Uso del compuesto definido en las cualesquieras de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias.
- 15 11. Uso según la reivindicación 10, donde la enfermedad se selecciona entre el grupo consistente en la enfermedad pulmonar obstrutiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis.
- 20 12. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ C07D 453/02, A61K 31/439

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBERPAT, STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 801067 A (YAMANOUCHI PHARM CO. LTD.) 15 October 1997 (15.10.97)	1-12
A	EP 747355 A (YAMANOUCHI PHARM co. LTD.) 11 December 1996 (11.12.96)	1-12
A	US 3287471 A (CUSIC, I et SAUCE, H) 22 November 1996 (22.11.96)	1-12
A	JP 04095071 A (KYORIN PHARM CO. LTD.) (Abstract), 27 March 1992 (27.03.92), In: Patent Abstracts of JAPAN (CD-ROM)	1-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier documents but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document number of the same patent family

Date of the actual compilation of the international search

Date of mailing of the international search report

13 August 2001 (13.08.01)

25 September 2001 (25.09.01)

Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 01/00252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<u>EP 801067 A</u>	<u>15.10.1997</u>	AU 43553/96 A AU 695616 B CA 2208839 A CN 1171109 A CN 1045601 B FI 972775 A HU 77006 A JP 3014457 B NO 973027 A NZ 298144 A PL 321019 A RU 2143432 C US 6017927 A US 6174896 B WO 9220194 A	19.07.1996 20.08.1998 04.07.1996 21.01.1998 13.10.1999 22.08.1997 02.03.1998 28.02.2000 28.08.1997 27.04.1998 24.11.1997 27.12.1999 25.01.2000 16.01.2001 04.07.1996
<u>EP 247355 A</u>	<u>11.12.1996</u>	AU 15909/95 A AU 685225 B CA 2182568 A CN 1140447 A HU 76289 A WO 9521820 A	29.08.1995 15.01.1998 17.08.1995 15.01.1997 28.07.1997 17.08.1995
<u>US 3287471 A</u>	<u>22.11.1966</u>	NONE	
<u>JP 04095071A</u>	<u>27.03.1992</u>	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00252

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 453/02, A61K 31/439

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, STN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	EP 801067 A (YAMANOUCHI PHARM CO. LTD.) 15.10.1997.	1-12
A	EP 747355 A (YAMANOUCHI PHARM CO. LTD) 11.12.1996.	1-12
A	US 3287471 A (CUSIC, I et SAUSE, H) 22.11.1966.	1-12
A	JP 04095071 A (KYORIN PHARM CO LTD) (resumen), 27.03.1992, En: Patent Abstracts of JAPAN (CD-ROM)	1-12

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"B" solicitud de patente o paciente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que sirve para determinar la fecha de publicación de otra cita o por otra razón expresa (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad señalizada.

"T" documento anterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que contribuye a aumentar la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención señalizada no puede considerarse nueva o que impugna la actividad inventiva por referencia al documento señaladamente mencionado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención señalizada no puede considerarse nueva ni impugna la actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro o varios elementos de la naturaleza humana, cuya combinación resulte evidente para un experto en la materia.

"Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 13 agosto 2001 (13.08.2001)

Fecha de expedición de la solicitud de protección internacional

25 SEP 2001

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.R.P.M.
C/Paseo de 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
Hortensia Aylagas

nº de teléfono +34 91 349 54 75

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº
PCT/ES 01/00252

Documento de paciente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 801067 A	15.10.1997	AU 43553/96 A AU 695616 B CA 2208839 A CN 1171109 A CN 1045601 B FI 972775 A HU 77006 A JP 3014457 B NO 973027 A NZ 298144 A PL 321019 A RU 2143432 C US 6017927 A US 6174896 B WO 9220194 A	19.07.1996 20.08.1998 04.07.1996 21.01.1998 13.10.1999 22.08.1997 02.03.1998 28.02.2000 28.08.1997 27.04.1998 24.11.1997 27.12.1999 25.01.2000 16.01.2001 04.07.1996
EP 747355 A	11.12.1996	AU 15909/95 A AU 685225 B CA 2182568 A CN 1140447 A HU 76289 A WO 9521820 A	29.08.1995 15.01.1998 17.08.1995 15.01.1997 28.07.1997 17.08.1995
US 3287471 A	22.11.1966	NINGUNO	_____
JP 04095071A	27.03.1992	NINGUNO	_____